

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„JULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**



**MENOPAUSA PREMATURĂ LA BOLNAVELE
CU CANCER MAMAR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROFESOR DOCTOR NICOLAE GHILEZAN**

**DOCTORAND
CIULE DORINA-LARISA**

**Cluj-Napoca
2010**

Cuvinte cheie: paciente în premenopauză, cancer mamar, menopauza precoce, calitatea vieții, simptome vasomotorii, clonidină, gabapentin, plan de supraveghere

Cuvânt înainte

Datele statistice indică creșterea numărului de paciente tinere cu cancer mamar în stadii potențial curabile și a prevalenței supraviețuitoarelor de lungă durată. Efectele precoce și tardive ale tratamentelor oncologice au un impact major asupra calității vieții acestor bolnave vindecate de cancer mamar dar supuse unor sechele care le afectează profund și de durată calitatea vieții.

Studiul nostru își propune identificarea principalelor aspecte ale efectelor adverse ale tratamentelor oncologice la bolnavele cu cancer mamar în premenopauză și în primul rând menopauza prematură, consecințele asupra calității vieții (la supraviețuitoarele de lungă durată), tratamentul fenomenelor acute precum și implementarea unei conduite „postcancer” care să țină sub control riscul comorbidităților și al sechelelor iatrogene. El este structurat în 8 capitole plus anexele. Capitolul I reprezintă bazele teoretice ale acestei lucrări, ocupându-se de particularitățile clinice, terapeutice și prognostice ale cancerului mamar în premenopauză. Partea specială include 7 capitole. Capitolul II reprezintă de fapt planul de organizare al studiului și instrumentele de lucru utilizate. Capitolul III prezintă metodele de evaluare ale simptomelor menopauzei precoce și rezultatele obținute la lotul de paciente analizat. Capitolul IV reprezintă un studiu intervențional cu 2 medicamente nonhormonale pentru controlul fenomenelor vasomotorii (bufeuri). Capitolul V este un studiu descriptiv a calității vieții bolnavelor incluse și rezultatele obținute. Capitolul VI reprezintă un studiu prospectiv pentru elaborarea unei strategii postterapeutice pentru supraviețuitoarele de lungă durată cu cancer mamar. Capitolul VII e constituit din discuții asupra rezultatelor obținute și compararea acestora cu literatura aferentă. Capitolul VIII reprezintă concluziile tezei, iar în anexe sunt incluse chestionarele utilizate: chestionarul general de calitatea vieții, cel specific pentru cancerul de sân, chestionarul specific pentru simptomele de menopauză și agenda zilnică a valurilor de căldură, împreună cu tabelele și figurile aferente capitolelor III și V.

Partea generală-Capitolul I. Cancerul mamar în premenopauză: particularități clinice, terapeutice și prognostice. *Epidemiologie, factori de risc.* Cancerul mamar reprezintă o temă interesantă și provocatoare în lumea oncologică mondială datorită complexității tratamentului, care, în funcție de stadiu urmărește vindecarea, sau cel puțin o creștere a supraviețuirii, dar cu o calitate bună a vieții prin controlul simptomatologiei bolii dar și efectelor terapeutice adverse acute ale chirurgiei, hormonoterapiei, citostaticelor sau iradierii, precum și a celor tardive, specifice bolnavelor tinere, sexual active, induse de instalarea precoce a menopauzei. Cancerul mamar ocupă locul I atât ca incidență, cât și ca mortalitate prin cancer. 25% din cancere apar în premenopauză și se estimează că această proporție va crește, datorită îmbunătățirii screeningului, diagnosticului și raportării. În România, cancerul mamar reprezintă 29% din cazurile noi diagnosticate, fiind pe locul I cu o incidență de 56.84 la 100000 de locuitori și o mortalitate de 39 la 100000 locuitori. Supraviețuirea la 5 ani este de peste 88%, deși prognosticul pacientelor sub 35 de ani este mai rezervat. Zilnic, cca 20 de femei sunt diagnosticate cu cancer mamar, supraviețuirea acestora fiind cu 7% mai mică decât a femeilor peste 40 de ani. Deci, vârsta tânără este un factor independent pentru recurență și deces, deși pacientele tinere primesc un tratament mai agresiv. Istoricul familial reprezintă factorul de risc principal, mai ales dacă cancerul a apărut la o rudă de gradul I la vârstă tânără. O pacientă sub 45 de ani are o mare probabilitate de a fi purtătoare de mutații BRCA dacă are un istoric familial ce include cancer de sân sau ovar, de aceea este extrem de importantă testarea acestora. Mai sunt implicate: istoricul familial sau personal de cancer mamar bilateral sau ovarian, sau boli genetice

rare (boala Cowden, sindromul Li-Fraumeni). Însă majoritatea cancerelor mamare la femei tinere sunt spontane. Numărul cazurilor noi din Secția de Oncologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj a crescut de la 140 în 2005 (18% sub 45 ani) la 250 în 2009 (23% sub 45 ani).

Factori de prognostic. Fiecare an sub 45 de ani adaugă 5% la riscul de deces, deoarece avem subtipuri mai agresive, cu prognostic mai prost și mai puțin responsive la terapia convențională: grad înalt de malignitate, indici de proliferare crescuți, invazie vasculară și limfatică, frecvent receptori hormonal negativi. Menținerea menstruațiilor postchimioterapie la pacientele cu receptori hormonal pozitivi reprezintă un alt factor de prognostic negativ. Fenotipul „triplu negativ” și „basal-like” este mai frecvent la aceste paciente, cu risc crescut de recădere în primii 5 ani. Cancerul mamar în sarcină este mai agresiv prin: mărimea tumorii, stadiu, număr ganglioni invadați, dificultăți de diagnostic și terapie.

Principii de tratament Tratamentul local. Trialuri randomizate și metaanalize au demonstrat că în cancerul mamar „early”supraviețuirea este similară pentru chirurgia conservatoare cu iradiere și pentru chirurgia radicală. Totuși, tratamentul conservator pentru pacientele tinere este controversat, având în vedere riscul crescut de recurență locoregională, deși nu s-a demonstrat clar în acest caz dacă mastectomia îmbunătățește sau nu supraviețuirea, riscul de recurență sistemică fiind mare. Deci, vârsta tânără nu este o contraindicație pentru chirurgia conservatoare. Multe paciente optează pentru mastectomie homolaterală. Mastectomia bilaterală și ooforectomia pot fi luate în considerare la pacientele cu mutații BRCA1/2. Statusul marginilor de rezecție este esențial în tratamentul conservator. Chirurgia reconstructivă poate fi aplicată majorității pacientelor cu mastectomie (implant silicon sau țesut miocutanat) fără impact negativ în detectarea recurențelor locale. Managementul axilei în cancerul mamar „early”include biopsia ganglionilor santinelă în tumori unifocale, mici (sub 3 cm), urmată de limfadenectomia axilară dacă aceștia sunt invadați. Rata rezultatelor fals negative este 5-8% iar riscul de recurență <1%. Radioterapia se recomandă pacientelor operate conservator (cu supraimpresiune pe patul tumoral), iar cea postmastectomie în caz de risc crescut de recădere locală (tumori >5 cm, peste 4 ganglioni invadați).

Tratamentul sistemic este bazat caracteristicile tumorii și ale pacientei, individualizat în funcție de stadiu, grad de malignitate, rată de proliferare, receptori hormonal, expresie ErbB2, semnătură genică. Avem beneficiu semnificativ pentru chimioterapia adjuvantă și hormonoterapie, atât în termenii supraviețuirii fără recădere cât și ai supraviețuirii globale. La pacientele tinere, 6 cicluri de chimioterapie cu antraciline sunt asociate cu o reducere proporțională a mortalității cu 38% și un beneficiu absolut în supraviețuire de 5-15% la 15 ani. Pentru categoria cu receptori hormonal negativi, chimioterapia este o componentă esențială, scăzând cu 38% riscul de recurență. Noii agenți biologici (herceptin, bevacizumab) aduc beneficii semnificative. Numărul de cicluri de chimioterapie și numărul agenților utilizați cresc probabilitatea de amenoree chimioindusă. Pentru categoria tumorilor cu receptori hormonal pozitivi, tamoxifen rămâne tratamentul endocrin standard pentru toate pacientele în premenopauză, fiind recomandat 5 ani. Chimioterapia adăugată tamoxifenului este semnificativ mai eficientă decât fiecare tratament luat separat și corectează prognosticul. Nu sunt evidențe clare dacă ablația sau supresia ovariană sunt superioare tamoxifen. Studii clinice au demonstrat că supresia ovariană aduce un beneficiu în plus la pacientele care rămân ciclice după chimioterapie sau tamoxifen.

Efectele adverse ale tratamentului: menopauza precoce și calitatea vieții. O consecință cu impact major în calitatea vieții este menopauza prematură apărută ca urmare a tratamentului chimioterapic. Frecvența amenoreei chimioinduse variază cu vârsta, agentul citotoxic utilizat și doza cumulativă. Timpul până la apariția amenoreei chimioinduse este la femeile <40 ani de 4-8 luni, cu incidență de 21-70%, pe când la >40 ani, de 2-4 luni, cu incidență de 70-100%. Tamoxifenul poate induce și el menopauza precoce, în special pacientelor >40 ani. Ablația ovariană temporară sau permanentă

ocupă un loc important în tratamentul hormonal adjuvant al pacientelor tinere cu receptori hormonalni pozitivi și determină menopauza prematură. Această menopauză chimioindusă determină o scădere dramatică a nivelului de estrogeni cu simptomatologie zgomotoasă. La pacientele tinere cu cancer mamar, semnele și simptomele deficitului estrogenic sunt severe și prelungite și sunt acuzate de >70% din paciente, 2/3 considerându-le severe. Consecințele menopauzei precoce sunt generale, dar și specifice de organ, domeniile fiind: prezervarea fertilității, tulburările vasomotorii, simptomele psihologice, funcția sexuală, atrofia urogenitală, afectarea cardiovasculară, osteoporoza, creșterea ponderală, și calitatea vieții. Ele pot apare imediat după tratament sau tardiv, la distanță de momentul terapeutic. Simptomele vasomotorii (valuri de căldură, transpirații reci, transpirații nocturne) afectează cca 65-70% din pacientele ce au urmat tratament pentru cancerul mamar. Supresia ovariană cu analogi LHRH accentuează simptomele (incidență 80%). Terapia de substituție hormonală, deși înlătură simptomele în 80-90% din cazuri, crește riscul de cancer mamar invaziv cu 26% (estrogen, progesteron). Dintre terapiile nonhormonale, menționăm: clonidina cu efect asupra frecvenței valurilor de căldură ușoare și moderate, gabapentin- o terapie promițătoare în acest domeniu (fapt demonstrat și de studiul nostru intervențional), cu efect semnificativ asupra frecvenței, duratei și severității valurilor de căldură, pregabalin eficient și bine tolerat. De asemenea, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei și-au dovedit eficacitatea: fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, citalopram. Menționăm că primele 2 inhibă enzima implicată în metabolizarea tamoxifenului, transformându-l în metabolit inactiv, de aceea utilizarea lor concomitentă este contraindicată. Tratamentul nonfarmacologic (fitoestrogeni, remedii homeopatice, acupunctură, terapii comportamentale, vitamina E) este în curs de investigare. Deficiența estrogenică determină atrofie vaginală, manifestată prin uscăciune vaginală, dispareunie, atrofie epitelii uretrale și a trigonului vezicii urinare predispunând la incontinență și infecții recurente de tract urinar. Disfuncțiile sexuale apar la peste 60% din paciente (64% scădere libidou, 42% lubrifiere redusă, 44% anorgasmie, 38% dispareunie și scăderea satisfacției sexuale), ce se accentuează în primii ani postterapeutic. Sunt mai frecvente la paciente tratate cu chimioterapie sau cu analogi LHRH. Este importantă consilierea medicală și psihologică, utilizarea lubrifianților sau preparatelor estrogenice vaginale. Opțiunile de prezervare a fertilității sunt fie reducerea impactului chimioterapiei asupra funcției ovariene protejând țesutul ovarian (agoniști LHRH) sau obținerea de embrioni pentru utilizare viitoare. Menopauza precoce determină o pierdere rapidă de masă osoasă, cu creșterea riscului de fractură (de 4-5 ori), de unde și necesitatea efectuării anuale a densității minerale osoase. Creșterea ponderală este mai accentuată la pacientele cu doze mari de chimioterapie pe o perioadă îndelungată și la cele care intră în menopauză prematură. Există o strânsă corelație între menopauza precoce și riscul cardiovascular. Calitatea vieții pacientelor tinere cu cancer mamar este afectată semnificativ: deteriorare stare de bine fizic și emoțional, disconfort psihologic, indispoziție, anxietate, dorințe neîmplinite, griji financiare, griji legate de serviciu și de imaginea proprie. Sunt influențate domeniile educației, carierei, planurile familiale, ele având dificultăți de comunicare. S-a dezvoltat un plan de supraviețuire al pacientelor cu cancer mamar, pentru o îngrijire coordonată, care să reflecte toxicitățile apărute: amenoree, astenie, simptome vasomotorii, etc și identificarea efectelor adverse tardive ale tratamentului. Se impune necesitatea unor intervenții terapeutice, psihologice și sociale în stilul de viață pentru prevenirea sau atenuarea efectelor adverse acute și cronice, pentru creșterea calității vieții.

Partea specială-Capitolul II: Menopauza precoce la pacientele tinere cu cancer mamar: calitatea vieții și intervenții posibile. Premise. Numărul absolut al pacientelor cu cancer mamar diagnosticat în premenopauză este în continuă creștere, iar rata mortalității acestora în scădere, ceea ce determină interesul sporit pentru studierea acestei categorii, cu

morbiditate psihologică mai ridicată și o calitate a vieții mai alterată comparativ cu pacientele mai vârstnice. **Obiective.** Studiul nostru își propune identificarea principalelor efecte adverse ale tratamentelor oncologice la pacientele cu cancer mamar în premenopauză și consecințele lor asupra calității vieții la supraviețuitoarele de lungă durată, tratamentul fenomenelor acute, precum și implementarea unei conduite postcancer. Obiectivele au fost: **1.** evaluarea incidenței și gradului de severitate al efectelor adverse acute ale menopauzei precoce și influența asupra calității vieții. **2.** aprecierea eficacității clonidinei și gabapentin pentru controlul fenomenelor vasomotorii. **3.** formularea și implementarea unei strategii terapeutice și preventive pentru supraviețuitoarele de lungă durată. **Pacienți și metode.** Au fost incluse 117 paciente cu cancer mamar în premenopauză diagnosticate și tratate în Secția de Oncologie Medicală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj în perioada octombrie 2004-aprilie 2007, urmărite median 45 luni. Statusul menopauzal a fost definit ca încetarea completă a ciclurilor pentru minim 6 luni. Au fost incluse paciente cu cancer mamar invaziv în stadiile I-III, vârsta mai mică sau egală cu 45 ani, status premenopauzal la diagnostic și amenoree indusă terapeutic. Au fost excluse paciente cu amenoree inițială în absența tratamentului oncologic, carcinom mamar in situ, tratament local exclusiv, cancer mamar în stadiile IIIB-IV. Ca instrumente de lucru s-au utilizat chestionarele recomandate de organismele internaționale. Chestionarul pentru simptomele menopauzei (MEN-QOL) are 29 întrebări, grupate în 4 domenii (vasomotor, psihosocial, fizic și sexual). La o primă evaluare am constatat că cele mai sugestive elemente sunt fenomenele vasomotorii, problemele sexuale și cele fizice, ceea ce ne-a determinat să reducem chestionarul la 13 itemuri. Am introdus un chestionar special pentru descrierea zilnică a bufeurilor care înregistrează frecvența, severitatea și durata acestora, precum și efectele adverse sau toxicitățile apărute. Chestionarul de calitate a vieții EORTC QLQ-C30v3 (30 întrebări) este un instrument complex folosit în studiile clinice, având 5 scale funcționale, scale de simptome și o scală globală a stării de sănătate. Modulul specific pentru cancerul de sân (QLQ-BR23) are și el scale funcționale și de simptome. Chestionarele au fost completate prin dialog cu pacienta în momentul diagnosticului (Q1), la 6 luni de la ultimul ciclu menstrual (Q2), și la 12, 24, 36 și 42 de luni (Q3, Q4, Q5, Q6). **Analiza statistică.** Valoarea de refrință a fost cea raportată la recrutarea pacientei (Q1), iar tendințele au fost calculate pe baza mediilor succesive ale chestionarelor Q2-Q6. Parametrii obținuți au fost evaluați prin analiză univariată în corelație cu principalele caracteristici demografice și terapeutice, în reprezentări grafice și tabelare. Aprecierea diferențelor la momente consecutive s-a făcut cu testul Student, iar valorile p-ului mai mici de 0.05 au fost considerate semnificative.

Partea specială-Capitolul III: Evaluarea simptomelor menopauzei precoce. **Obiectivele** au fost stabilirea prevalenței și severității simptomelor acute ale menopauzei precoce induse de tratamentele oncologice, la bolnave tinere, cu cicluri prezente. **Pacienți și metode.** Cele mai importante caracteristici sunt: vârsta mediană 41 ani cu 2/3 din paciente sub 40 ani, majoritatea (78%) din mediul urban, cu studii generale (66%), căsătorite (78%), salariate (81%), cu venituri medii (85%) și cu copii (72%). În stadiul I au fost diagnosticate 18 paciente, în stadiul IIA 30, în stadiul IIB 38, iar 31 paciente în stadiul IIIA. 51 au avut mastectomie radicală, 49 au fost operate conservator, iar 9 au avut mastectomie cu reconstrucție. Radioterapia postoperatorie s-a efectuat la 95 paciente, iar la 109 s-a administrat chimioterapie. 56 au urmat tratament hormonal adjuvant cu tamoxifen, 38 cu zoladex și tamoxifen, iar 23 nu au urmat hormonoterapie. S-a utilizat chestionarul MEN-QOL. **Rezultatele** obținute la Q1 au servit pentru fixarea valorii de referință și la stabilirea incidenței și severității simptomatologiei acute (Q2). Rezultatele au fost prezentate pe domenii și s-a făcut analiza univariată a simptomatologiei în funcție de factorii demografici și terapeutici. Instalarea menopauzei corespunde unei creșteri a valorilor bazale, cu un raport Q2/Q1 care a variat între 1.02 (depresia) și 44, pe primul loc fiind bufeurile, urmate de

atrofia urogenitală (37) și transpirații profuze și nocturne (21). Scorul mediu situează pe primul loc consecințele sexuale ale menopauzei, urmate de fenomenele vasomotorii (formele severe și supărătoare: 60%) și cele psihosociale. În domeniul sexual rezultatele sunt la fel cu mențiunea că valorile bazale sunt mai ridicate. Fatorii demografici nu au influențat semnificativ evoluția, iar dintre factorii terapeutici, chimioterapia, regimul de chimioterapie și chirurgia au avut impact negativ.

Partea specială-Capitolul IV: Intervenții medicamentoase nonhormonale pentru controlul fenomenelor vasomotorii. *Obiectivul* a fost selectarea unui tratament nonhormonal pentru controlul bufeurilor și influența lui asupra calității vieții. Este un studiu intervențional, prospectiv și nerandomizat ce a investigat eficacitatea clonidinei și gabapentin ca obiectiv principal, ar ca obiective secundare profilul de siguranță și tolerabilitatea. *Pacienți și metode.* Studiul include 83 paciente sub 45 de ani cu diagnostic de cancer mamar, ciclice la momentul începerii tratamentului oncologic și aflate în menopauză indusă terapeutic, tratate în secția noastră în perioada februarie 2007- iunie 2008, cu vârsta între 23 și 45 de ani, mediana 40. Condițiile de eligibilitate au fost: cancer mamar în stadiile I-IIIa, tratament primar încheiat (chirurgie, chimioterapie), cu sau fără hormonoterapie adjuvantă concomitentă, cu cel puțin 4 valuri de căldură în 24 ore, moderate până la severe și foarte severe. Selecția tratamentului s-a făcut în funcție de frecvența valurilor de căldură: clonidină: sub 7/24 ore și gabapentin ≥ 7 . pacientele au completat agenda zilnică a valurilor de căldură timp de o săptămână: la momentul 0 (înainte de debutul tratamentului), la 4 și 8 săptămâni de tratament și apoi după 4 săptămâni de la încheierea terapiei (încheiere studiu în săptămâna 12). Clonidina s-a administrat po în doza zilnică de 0.1 mg în priză unică (seara la culcare), iar gabapentin, 900mg/zi po, în 3 prize zilnice. Criteriile de evaluare a eficienței au fost frecvența, scorul de severitate și durata medie a bufeurilor, la cele 4 momente analizate. S-au calculat diferențele absolute și procentuale ale săptămânilor 4, 8, 12, față de baseline. Diferența statistică s-a calculat cu testul Student și Student-paired. *Rezultate.* Frecvența medie a valurilor de căldură a variat între 4 și 15.9 cu 2 vârfuri de frecvență la 5-5.9 (23 paciente) și 8-8.9 (15 paciente). Gradul de severitate a fost redus în 38% din cazuri, sever și foarte sever în 34% și moderat în 28%. Gradul redus și moderat a predominat în lotul cu clonidină, iar în lotul cu gabapentin au fost dominante formele severe și foarte severe. Scorul mediu de severitate variază între 8 și 37.9, iar durata medie între 2 și 7 minute. Pentru clonidină, valorile frecvenței medii au scăzut semnificativ de la 5.66 la 4.11 (-27.08%) și 3.89 (-30.85%), pentru a crește la încheierea terapiei la 5.62 (-0.55%). Scorul mediu de severitate a avut evoluție similară : scădere de la 10.87 la 7.49 (-30.55%) și 6.89 (-36%) și creștere la suspendare tratament (-1.2%), iar durata acestora, la fel: -7.44%, -9.35%, -3.76%. Pentru gabapentin avem o scădere spectaculoasă a frecvenței valurilor de căldură, cu atât mai accentuată și persistentă, cu cât durata terapiei crește : -3.58=-38.48%, -4.07=-44% și -0.97=-10.49%. Scorul mediu de severitate are aceeași evoluție favorabilă prefigurată de frecvența bufeurilor : -53.85%, -61.49% și -14.63%. Durata medie este mult influențată favorabil : -35.09%, -43.68%, -9.31%. Pentru obiectivele secundare am analizat toate simptomele stipulate în agendă : efectele secundare ale terapiei și simptomele de acompaniament ale valurilor de căldură. La clonidină, cele mai frecvente efecte secundare au fost : gură uscată (17 paciente), somnolență (17), urmate de vertij (11) și constipație (14). La gabapentin au predominat : vertij (27 paciente), grețuri (12) și somnolență (11). Simptomele de acompaniament au fost influențate favorabil de tratament, dar reapar după stoparea terapiei. Pentru gabapentin avem o scădere impresionantă a acestor simptome pe parcursul terapiei, cele mai frecvente fiind : transpirațiile anormale(85.42%), tulburările de dispoziție (77.08%), tulburările de somn (72.92%) și nervozitatea (72.92%). Menționăm 7 întreruperi ale terapiei datorate efectelor adverse : 1 la

clonidină și 6 la gabapentin. Dar, 80% din pacientele tratate cu gabapentin au dorit continuarea terapiei! **Utilizarea gabapentin în această indicație a reprezentat o premieră în România!** **Concluzii:** 1. Valurile de căldură sunt o problemă clinică majoră la pacientele tinere cu cancer mamar aflate în menopauză precoce și necesită un tratament eficient și sigur. 2. S-a impus necesitatea unor tratamente nonhormonale eficiente, fără risc de recădere a bolii. 3. Clonidina este indicat la pacientele cu valuri de căldură ușoare și moderate. 4. Gabapentin în doza de 900mg/zi s-a dovedit foarte eficient și sigur scăzând frecvența, severitatea și durata valurilor de căldură, indicat pacientelor cu valuri de căldură severe, fiind un medicament promițător în această indicație. 5. Efectele secundare au fost ușoare și numai în puține cazuri au impus oprirea terapiei.

Partea specială-Capitolul V: Studiul calității vieții (QOL). Obiectivele au fost evaluarea calității vieții la bolnavele cu cancer mamar și menopauză indusă și evoluția ei sub tratament. Studiul se bazează pe prelucrarea răspunsului la chestionarele EORTC QLQ-C30v3 și QLQ-BR23. **Pacienți și metode**-descrise la capitolele II și III. **Rezultate. Chestionarul QLQ-C30v3.** Valorile bazale (Q1) au fost comparate dinamic pe toată perioada de supraveghere a pacientelor înregistrate în studiu. Rezultatele sunt prezentate pe scale funcționale (fizic, funcții emoțional, cognitiv, social), de simptome și percepția statusului global de sănătate și a calității vieții. Intervalul Q1-Q2 are o evoluție negativă (corespunde perioadei teaputice sau imediat postterapeutică), după care are loc o ameliorare continuă a performanțelor fizice, bine vizibilă la cca 1 an de la încheierea terapiei și continuă pe toată perioada supravegherii. Scala capacității funcționale este profund afectată la Q2, dar evoluează apoi favorabil, pentru a depăși la final nivelul de referință de la Q1. Scala funcțională emoțională are evoluție similară. Scala cognitivă este un domeniu afectat substanțial și durabil ($p < 0.01$), cu revenire lentă pe măsură ce crește durata de supraveghere. Funcționalitatea socială are aceeași alură evolutivă. Scala simptomelor (astenie, grețuri și vărsături, durere, dispnee, insomnie, inapetență, constipație, diaree) este mai mult corelată cu efectele adverse ale terapiei, decât cu cancerul mamar, cu valori ridicate cu conotație negativă la Q2-Q3. Dificultățile financiare cauzate de boală și tratament prezente încă de la momentul diagnosticului se accentuează dramatic la Q2 ($p < 0.01$), cu revenire în timp. Statusul global de sănătate ce evaluează starea de sănătate și calitatea vieții are o scădere impresionantă la Q2, se reface treptat, pentru ca la sfârșitul perioadei de supraveghere să fie chiar cu cca 10% superior valorii de referință. **Chestionarul QLQ-BR23.** Imaginea corporală are cea mai dramatică deteriorare la Q2 și Q3 (49.3% și 49.2%), după care evoluția este lent favorabilă, neatingând la finalul urmăririi valorile inițiale. Este afectată semnificativ de chirurgie, mastectomia radicală având conotația cea mai severă. Funcția sexuală, foarte afectată inițial (53.4%) se alterează și mai mult la Q2 (79.5%) și Q3 (79.8%), după care scade ușor dar continuu spre Q6. Efect detrimental l-au avut mediul rural, statutul de casnică, veniturile mici și chirurgia radicală. Satisfacția sexuală se menține practic în platou, cu un nivel redus pe toată durata studiului și confirmă datele funcției sexuale. Îngrijorarea asupra perspectivelor a avut o mare varietate în grupul studiat, cu cel mai scăzut scor la diagnostic și în perioada de tratament. Efectele secundare sistemice au avut vârful la Q2, după care evoluția a fost favorabilă. Simptomele de sân și braț au avut un vârf de incidență și severitate în cursul tratamentului local, cu atenuare importantă în timp, dar cu sechele pentru cele de braț. **Concluzii:** 1. Starea globală de sănătate s-a deteriorat dramatic în cursul terapiei datorită efectelor acute ale acesteia. 2. Starea globală de sănătate a fost superioară la Q6 lui Q1 (impact diagnostic +/- intervenție chirurgicală) datorită menținerii fără recădere și dispariției fenomenelor acute, dar cu posibilitatea apariției efectelor tardive ale menopauzei, de unde și necesitatea urmăririi îndelungate. 3. Pe domeniile funcționale evoluția a fost similară în timp (fizic, funcții, emoțional, social): scădere la Q2 și revenire treptată (excepție funcția cognitivă). 4. Scalele de simptome au avut evoluție similară cu

maxime în cursul terapiei (Q2). **5.** Imaginea corporală a fost afectată sever în timpul terapiei și instalării menopauzei (Q2, Q3) cu revenire lentă, neatingând la Q6 valoarea inițială (evoluție favorabilă femeii singure, salariate, cu chirurgie conservatoare). **6.** Funcția sexuală este afectată sever în timpul terapiei, dar cel mai mult după instalarea menopauzei, cu sechele în timp (Q6 inferior lui Q1). **7.** Perspectivele de viitor au fost scăzute în cursul terapiei, cu evoluție ulterioară favorabilă. **8.** Evoluția simptomelor de sân și braț este similară cu maxim în cursul terapiei și sechele în timp (simptome braț).

Partea specială-Capitolul VI: Studiu prospectiv pentru elaborarea unei strategii postterapeutice pentru supraviețuitoarele cu cancer mamar. Perioada posttratament se caracterizează prin atenuarea sau chiar dispariția efectelor adverse ale terapiei, dar multe simptome și sechele persistă ca și efecte tardive și crește riscul pentru alte efecte pe termen lung, cum ar fi al doilea cancer, limfedem braț, osteoporoză, infarct miocardic, accidente vasculare. Așa s-a născut „survivorship care plan” care reprezintă o documentație ce include caracterizarea tumorii, suma tratamentelor efectuate pentru cancerul mamar (fiecare etapă terapeutică în ordine cronologică, detaliată) și recomandări de urmărire a reșetelor și de management al efectelor tardive, strategii pentru promovarea sănătății, testare genică și screening pentru rudele de gradul I. A doua parte a documentului conține informații asupra efectelor tardive și sechelelor potențiale ale terapiei (chirurgie, chimioterapie, radioterapie, hormonoterapie, terapii țintite) și ale menopauzei precoce. Momentul oportun de aplicare a planului de îngrijire este postoperator, după încheierea chimioterapiei și radioterapiei, înainte de debutul tratamentului adjuvant endocrin. Este stabilită ritmicitatea vizitelor de urmărire pentru depistarea recurențelor sau a celui de-al doilea cancer. În mod real, în acest studiu am alocat 30 minute fiecărei paciente la fiecare consultație. **Concret,** în departamentul de Oncologie Medicală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj planul de urmărire al supraviețuitoarelor tinere de cancer mamar a constatat în: anamneză și examen clinic la 3 luni în primii 3 ani, la 6 luni în următorii ani, ulterior anual, examen ginecologic la 6 luni, prima mamografie la 6 luni de la încheierea iradierii, radiografie pulmonară anual, ecografie abdomino-pelvină anual, densitate minerală osoasă anual, examen endocrinologic în caz de osteopenie sau osteoporoză, consiliere psihologică la nevoie, hemogramă, biochimie, anual, examen cardiologic anual, completare chestionare de calitatea vieții la momentul diagnosticului, la 6 luni de amenoree, ulterior anual, testare mutații BRCA1/2, screening mamografic rude grad I, sfaturi schimbare stil de viață, terapie valuri de căldură (la nevoie). Sunt în curs contacte cu medicii de familie pentru preluarea urmăririi supraviețuitoarelor de lungă durată, de peste 5 ani.

Partea specială-Capitolul VII: Discuții. Studiul nostru reprezintă o premieră în abordarea și managementul bolnavelor tinere cu cancer mamar, a căror probleme nu au fost abordate în literatura noastră de specialitate.1. Menopauza precoce la pacientele tinere cu cancer mamar. În studiul nostru, incidența și severitatea maximă a fenomenelor vasomotorii s-a obținut la 6 luni de amenoree (menopauza instalată) și după 12 luni. La finalul urmăririi, aceste simptome nu au dispărut, ci persistă, dar la un nivel înjumătățit celui maxim. Hormonoterapia a influențat major acest domeniu, cel mai bun scor avându-l pacientele fără hormonoterapie, pe locul II cele cu tamoxifen, iar pe locul III cele cu zoladex și tamoxifen. Cel mai înalt scor de severitate în domeniul psihosocial s-a înregistrat în primul an postdiagnostic și în menopauza instalată. De menționat că scorul la Q6 a fost superior lui Q1, deci tulburările sunt reversibile la pacientele fără reșută. Domeniul fizic a avut scorul maxim de severitate în menopauza instalată. Simptomele persistă ani de la diagnostic și observăm că la Q6 avem valori mai ridicate decât la Q1, aceasta însemnând sechelele fizice ale diagnosticului de cancer și ale terapiei. Domeniul sexual prezintă un vârf de simptome în momentul instalării menopauzei și la 12 luni după,

ulterior scăzând în timp. Simptomatologia a fost mai severă la pacientele foarte tinere și la cele tratate cu zoladex., precum și la cele operate radical. **2. Calitatea vieții la pacientele tinere cu cancer mamar.** La pacientele tinere, tratamentul cancerului mamar a indus modificări psihologice și emoționale, inclusiv disfuncții sexuale, probleme urogenitale, valuri de căldură, tulburări cognitive, precum și efecte secundare pe termen lung: infertilitate, osteoporoză, risc cardiovascular. Au fost determinante relația cu partenerul, funcția sexuală, percepția despre imaginea corporală, pe când factorii sociodemografici și medicali au influențat mai puțin calitatea vieții. În studiul nostru se constată o stare de sănătate superioară la finalul urmăririi (la 42 luni) față de baseline. La Q1 avem impactul diagnosticului, iar la Q6 s-au redus substanțial simptomele și teama de recidivă, datorită menținerii fără recădere. Cele mai afectate domenii au fost starea de bine funcțional, emoțional și social, mai ales în primul an de la diagnostic. Majoritatea acestor simptome diminuează în timp și numai în rare cazuri interferă major cu activitățile zilnice. La un număr substanțial de paciente s-au constatat alterări ale imaginii corporale încă din primele luni de la diagnostic, cu maxim în menopauza instalată, pentru ca la Q6, nivelul să nu-l mai atingă pe cel de la Q1. Tipul chirurgiei a influențat semnificativ acest domeniu. Funcția sexuală cea mai alterată s-a constatat în menopauza instalată, iar cel puțin o parte din tulburări nu au fost reversibile la finalul urmăririi, fapt demonstrat de nivelul superior la problemelor sexuale la Q6 față de Q1. **3. Valurile de căldură. Intervenții posibile.** Ele reprezintă o problemă clinică majoră la pacientele tinere cu cancer mamar aflate în menopauză precoce. Pentru că tratamentele hormonale prezintă un risc real de reșută a bolii s-au încercat terapii nonhormonale. Clonidina are eficacitate medie, reducând frecvența valurilor de căldură cu 45%, cu efect marginal asupra duratei și severității. Gabapentin s-a dovedit eficace în reducerea valurilor de căldură la pacientele cu cancer mamar, la pacientele în menopauză indusă chimic sau chirurgical și la femeile cu simptome în cursul menopauzei spontane, dar utilizarea ei în România este practic ignorată. Este singurul medicament nonhormonal care a demonstrat eficacitate echivalentă cu estrogenul în terapia valurilor de căldură. Nu sunt cunoscute interacțiuni medicamentoase, contraindicații absolute, disfuncții sexuale, fiind bine tolerat. **4. Strategie terapeutică pentru controlul efectelor adverse la supraviețuitoarele de cancer mamar.** Ele prezintă un risc deosebit pentru efecte adverse ale diagnosticului și tratamentelor oncologice, atât în perioada postterapeutică, cât și tardiv. La acestea se adaugă menopauza indusă precoce, care le predispune la riscul îmbătrânirii premature, dar și posibilității apariției unor complicații vasculare, metabolice, scheletice, psihice. Intervențiile psihosociale includ sesiuni educaționale și nutriționale, importantă fiind intervenția rapidă. Funcția sexuală poate fi îmbunătățită prin utilizarea lubrifiantilor vaginali sau cu estrogen, dilatatori vaginali și intervenție psihologică. Pierderea de masă osoasă se monitorizează anual prin osteodensitometrie. Este importantă menținerea unui indice adecvat de masă corporală. Este ideală dezvoltarea unei legături cu un program de fertilizare in vitro, unde pacientele cu cancer să aibă acces rapid. Statusul cardiovascular trebuie evaluat periodic.

Partea specială-Capitolul VIII: CONCLUZII. **1.**Efectele precoce și tardive ale tratamentelor oncologice au impact major asupra calității vieții pacientelor tinere cu cancer mamar. **2.**Evaluarea incidenței și severității efectelor adverse acute ale menopauzei precoce induse de tratamentele sistemice s-a făcut cu un instrument standardizat: chestionarul specific pentru menopauză (MEN-QOL) și MEN-QOL modificat (reduc la 13 simptome considerate elocvente, din 29), completat la intrarea în studiu, la 6 luni de amenoree apoi tot la 12 luni, până la 42 luni. **3.** Fenomenele vasomotorii au fost evaluate cu agenda zilnică a valurilor de căldură ce a înregistrat pentru o săptămână frecvența, severitatea și durata medie a valurilor de căldură, cu simptomele de acompaniament sau efectele secundare ale terapiei. **4.** Cele mai severe fenomene

vasomotorii (valuri de căldură, transpirații nocturne, transpirații profuze) s-au înregistrat la 6 luni de amenoree (menopauza instalată), cu scor influențat de chimio- și hormonoterapie. **5.** Cele mai persistente efecte ale menopauzei precoce a fost disfuncțiile sexuale, cu afectare importantă de la diagnostic și vârf la instalarea menopauzei. **6.** Evaluarea calității vieții s-a făcut cu 2 chestionare standardizate, internaționale: EORTC QLQ-C30v3 și QLQ-BR23, specific pentru cancerul de sân. **7.** Statusul global de sănătate scade dramatic în cursul terapiei (la ½ din nivelul inițial), pentru ca la Q6 să fie superior baseline, cu cele mai afectate domenii fiind funcțiile și activitatea sexuală. **8.** Dintre domeniile specifice pentru cancerul mamar imaginea corporală a fost sever afectată odată cu instalarea menopauzei precoce, cu ameliorare în timp. **9.** Simptomele de sân și braț au severitate maximă în cursul terapiei (efect secundar tratament local), cu atenuare în timp pentru simptomele de sân, dar cu persistență simptome braț. **10.** Valurile de căldură sunt o problemă clinică majoră la pacientele tinere cu cancer mamar în menopauză precoce și necesită tratament eficace și sigur. **11.** Clonidina este indicată la pacientele cu valuri de căldură ușoare și moderate, scăzând frecvența cu 27% și 30% (la 4 și 8 săptămâni), fără persistența beneficiilor odată cu stoparea terapiei. **12.** Clonidina a fost bine tolerată (gură uscată, vertij, grețuri, constipație) și a acționat și asupra simptomelor de acompaniament ale valurilor de căldură. **13.** Gabapentin în doza de 900mg/zi s-a dovedit eficace scăzând semnificativ frecvența (-35% la 4 săptămâni, respectiv -44% la 8 săptămâni), severitatea (-53.8%, respectiv -61.5%) și durata (-35% respectiv -43.6%) valurilor de căldură. **14.** Gabapentin a influențat semnificativ și simptomele de acompaniament ale valurilor de căldură, efectul menținându-se și la 4 săptămâni de la stoparea terapiei. **15.** Gabapentin este bine tolerat (vertij, grețuri, somnolență), pacientele dorind extinderea terapiei peste 8 săptămâni. **16.** S-a elaborat un plan de îngrijire al supraviețuitoarelor de lungă durată cu cancer mamar, dedicat perioadei postdiagnostic și postterapeutice, pentru depistarea reșutelor și managementul efectelor adverse. **17.** Constă în pregătirea unei documentații ce include: caracterizarea tumorii, suma tratamentelor efectuate și recomandări de urmărire și strategii pentru promovarea sănătății. **18.** Sunt în curs contacte cu medicii de familie pentru preluarea supraviețuitorilor de lungă durată și de a instituționaliza această abordare. **19.** Se impune necesitatea unor intervenții terapeutice, psihologice și sociale în stilul de viață, pentru prevenirea sau atenuarea efectelor adverse acute și cronice ale tratamentelor oncologice la aceste foste bolnave, pentru a le asigura un nivel cât mai ridicat al calității vieții.

CURRICULUM VITAE

1. **Nume:** Ciule
2. **Prenume:** Dorina Larisa
3. **Data și locul nașterii:** 24.05.1967, Suceava
4. **Cetățenie:** română
5. **Stare civilă:** căsătorită, 2 copii: Ștefan și Mălina

6. Studii:

Instituția	Facultatea de Medicină Generală UMF Cluj-Napoca		
Perioada:	15.09.1985-15.11.1991		
Grade sau diplome obținute	Diploma de Medic	UMF Cluj Napoca	1991
	Medic stagiar	Clinica Chir III, Spital Clinic de Adulți	1991-1993
	Medic rezident	Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” CJ	1994-2000
	Medic Specialist Oncologie Medicală	Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” CJ	2000-2004
Medic Primar Oncologie Medicală	Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” CJ	2004→	

7. **Titlul științific:** doctorand în medicină, specialitate oncologie: Ministerul Învățământului, UMF Cluj, 2004:”Menopauza prematură la bolnavele cu cancer mamar”

8. Experiența profesională:

Perioada:	01.11.1991- 01.06.1993	06.1993- 11.1994	11.1994- 01.2000	01.2000-2004	2004 →
Locul:	Clinica Chir III	DM Liteni	Institutul Oncologic Cluj „Ion Chiricuță” Cluj	Sp Cl Județean Cluj	Sp Cl Județean Cluj
Instituția:	Spital Clinic Adulți	Spital Orășenesc Fălticeni	Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” Cluj	Secția Clinică Oncologie Medicală	Secția Clinica Oncologie Medicală
Funcția:	Medic stagiar	Medic generalist	Medic rezident	Medic specialist	Medic primar

9. **Locul de muncă actual și funcția:** Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, Secția Clinică Oncologie Medicală, Medic Primar Oncolog

10. **Vechime la locul de muncă actual:** 10 ani

11. Lucrări elaborate și / sau publicate ca prim autor:

1. Inhibitorii de aromatază - Hormonoterapia de linia II în cancerul de sân metastatic. Lucrare comunicată la Simpozionul bienal de Oncologie, Oradea, Mai, 2000,
2. Epidemiologia cancerului în județul Cluj în ultimii 10 ani. Lucrare comunicată la Congresul Balcanic de Oncologie, Poiana Brasov, Septembrie, 2000.
3. Asocierea Navelbin-Fu-Fol în tratamentul de linia a II-a și a III-a în cancerul mamar avansat loco-regional sau metastazat.
4. Impactul răspunsului complet histologic în prognosticul pacientelor cu CMALR postchimioterapie neoadjuvantă cu antracicline. Lucrare comunicată la Congresul Național de Oncologie Durău, 2003.
5. Tramal Retard și durerea în cancer. Lucrare comunicată la Congresul Național de Chirurgie, Septembrie, 2003.

6. Xeloda-present and future in digestive tumors. Journal of Radiotherapy and Medical Oncology (2003) 263-267
7. Xeloda în cancerele digestive. Lucrare comunicată la Zilele IOCN Cluj, Octombrie, 2003 și Zilele IOB, Mai, 2004.
8. Algoritm terapeutic în cancerul esofagian. Lucrare comunicată la Zilele IOCN, Octombrie, 2003.
9. Studiul combinației Irinotecan + Acid Folinic + 5 FU în cancerul colorectal metastatic. Lucrare prezentată la Zilele IOB, Mai, 2004.
10. Tratamentul hormonal în boala benignă a sânelui. Lucrare prezentată în cadrul Simpozionului Bienal de cancer mamar, Felix, 2005.
11. Opțiuni terapeutice în carcinomul mamar in situ. Lucrare prezentată la Conferința Națională de Oncologie Medicală, Sinaia, 2005.
12. Hormonal treatment in benign breast pathology. Journal of Raditherapy & Medical Oncology 11(2005) 246-251
13. Tratamentul multidisciplinar al carcinomului mamar in situ. Lucrare prezentată la Simpozionul cu tema „Diagnosticul și tratamentul carcinomului mamar in situ”, Cluj-Napoca, Decembrie, 2005.
14. Managementul recurenței locoregionale în cancerul mamar. Lucrare prezentată la Conferința Națională de Oncologie Medicală, Sinaia, Septembrie, 2006.
15. Tratamentul anemiei în managementul pacientului oncologic. Lucrare prezentată la Simpozionul Național de Oncologie Sinaia, 2006.
16. Cancerul mamar recidivat locoregional. Lucrare prezentată la Conferința Națională de Oncologie Medicală Sinaia , Septembrie, 2006.
17. Tratamentul cu eritropoetină, de la teorie la practică. Lucrare prezentată la Simpozionul Național „Anemia –o problema mereu actuală”, Poiana Brașov, Martie, 2007.
18. Ce oferim pacienților cu cancer mamar? Lucrare prezentată la Simpozionul Național „Zilele Pfizer în Oncologie”, Martie, 2007
19. Ce este nou în tratamentul hormonal cu Aromasin? Lucrare prezentată la Simpozionul Național „Zilele Pfizer in Oncologie”, Martie, 2007
20. Neorecormon -de la teorie la practică. Lucrare prezentată la primul congres de Neurochirurgie, Decembrie, 2007
21. Aromasin-clinical evidence in adjuvant setting. Lucrare prezentată la Simpozionul bienal de cancer mamar „Cancerul mamar operabil”, Baile Felix, Mai, 2007
22. Opțiuni terapeutice categoria receptori hormionali pozitivi, premenopauză. Lucrare prezentată la Simpozionul bienal de cancer mamar „Cancerul mamar operabil”, Baile Felix, Mai, 2007
23. Clinical management of early menopause in young women with breast cancer. Journal of Radiotherapy& Medical Oncology 14 (2008) 158-162
24. Pilot study using gabapentin for hot flashes in early menopause induced by breast cancer treatment. Journal of Radiotherapy& Medical Oncology 16 (2) 2010 75-84
25. Testarea receptorilor Her2-diagnostic esențial pentru o conduită terapeutică optimă în cancerul mamar, Congresul Asociațiilor Pacienților cu Cancer, București, 2009
26. Noutăți și tendințe în tratamentul cancerului renal. Simpozion Regional Pfizer, Covasna 2009
27. Studiul TEAM- beneficiile Aromasin vs Tamoxifen în tratamentul hormonal adjuvant al cancerului mamar în postmenopauză. Simpozion Regional Pfizer, Covasna 2009
28. Zoledronic acid in breast cancer: reducing fracture risk and beyond. Simpozion Novartis, Cluj, 2009
29. Noutăți și tendințe în tratamentul hormonal adjuvant al cancerului de sân. Simpozion regional Pfizer, băile Felix, 2009
30. Xeloda- o componentă esențială a tratamentului cancerului de sân metastatic. Green Event, Sibiu, 2009
31. Therapy management in metastatic renal cancer. Simpozion Regional Sutent-Aromasin, Geoagiu, 2010
32. Are we putting an end to the tamoxifen era? Simpozion regional Sutent Aromasin, Geoagiu, 2010

33. Clinical management of early menopause in young breast cancer patients. Lucrare prezentată Smpozionul Bienal de cancer mamar, Băile Felix, 2010
34. What are the real-life data of Sutent efficacy and safety? Pfizer Oncology Days, Bucharest, 2010

Lucrări publicate ca și coautor:

1. Gastric and colorectal incidence. Prevalence and mortality in Cluj County between 1990-1999. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology 7 (2001) 138-145
2. Gastric and colorectal incidence. Prevalence and mortality in Cluj County between 1990-2002. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology 9 (2003) 237-243
3. Breast cancer screening with Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound in high-risk women. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology, 11 (2005) 219-225
4. Breast carcinoma in situ: imagistic aspects and correlation. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology 12 (2006) 177-186
5. Breast Magnetic Resonance. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology 13 (2007)38-42.

13. Membru al asociațiilor profesionale:

- **Societatea Română de Radioterapie si Oncologie,**
- **Societatea Română de Oncologie Medicală,**
- **Societatea Română pentru Studiul Durerii,**
- **American Society of Clinical Oncology (ASCO),**
- **European Society of Medical Oncology (ESMO)**

14. Limbi străine cunoscute: engleza

15. Specializări și calificări:

- **multiple cursuri de scurtă durată de oncologie medicală și de perfecționare postuniversitară**
- **competență în îngrijiri paliative**
- **atestat de investigator studii clinice**
- **curs național si internațional speaker medical**
- **atestat program relații interpersonale, comunicare**
- **competență ecografie generală**
- **curs ESO-Program educațional în cancerul mamar-prezent și perspective**

16. Experiența acumulată în alte programe naționale/internaționale:

Programul/Proiectul	Funcția	Perioada..
2 trialuri naționale cancer de sân	Co-Investigator	2003-2005
1 trial național cancer ovar	Co-Investigator	2002-2003
2 trialuri internaționale cancer pulmonar	Co-Investigator I	2003-2005
1 trial internațional cancer colon	Co-Investigator	2003-2006
2 trialuri internaționale cancer pulmonar	Co-Investigator	2007-
2 trialuri internaționale cancer pancreas	Co-Investigator	2007-
4 trialuri naționale cancer mamar	Investigator principal	2008-
2 trialuri internaționale cancer mamar	Investigator principal	2008-
1 trial internațional cancer colorectal	Investigator principal	2008-2009
1 trial internațional cancer mamar	Investigator principal	2009-
1 trial național cancer gastric	Investigator principal	2010-

Data completării:
5 octombrie 2010

Semnătura

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„JULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**



**EARLY MENOPAUSE IN BREAST CANCER
PATIENTS**

PHD. THESIS ABSTRACT

**SCIENTIFIC SUPERVISOR
PROFESOR NICOLAE GHILEZAN, MD, PHD**

**PHD. CANDIDATE
CIULE DORINA-LARISA**

**Cluj-Napoca
2010**

Key words: premenopausal patients, breast cancer, premature menopause, quality of life, vasomotor symptoms, clonidine, gabapentin, follow-up care plan

Foreword

Statistical data reveal an increase in the number of young patients with breast cancer in potentially curable stages and in the prevalence of long-term survivors. Nevertheless, early and late effects of cancer treatment have a major influence on the quality of life of these women cured of breast cancer but suffering from sequelae that have a long-term deep impact on their quality of life.

The aim of our research has been to identify the main aspects of the adverse effects of cancer therapy on premenopausal breast cancer patients, chiefly premature menopause, and their impact on the quality of life (in the case of long-term survivors), to treat acute phenomena and implement a „post-cancer” strategy to keep under control comorbidity risks and iatrogenic effects. Our research is presented in eight chapters and the annexes. Chapter I lays the theoretical foundation of our work, dealing with the clinical, therapeutic and prognostic aspects of premenopausal breast cancer. The special part includes seven chapters. Chapter II sketches the plan of our study and presents the tools we have employed. Chapter III presents the methods of assessing the symptoms of premature menopause and the results achieved in the case of the investigated cohort. Chapter IV is an intervention study including two non-hormonal drugs for controlling vasomotor symptoms (hot flushes). Chapter V is a descriptive study of the quality of life of the patients and the results we have achieved. Chapter VI is a prospective study in order to elaborate a post-treatment strategy for long-term breast cancer survivors. Chapter VII consists of discussions on our results, which are also compared to the literature in the field. Chapter VIII presents the conclusions of our research, and the annexes comprise the questionnaires we have employed: the general cancer quality of life questionnaire, the breast cancer-specific quality of life questionnaire, the menopause symptoms-specific questionnaire and the hot flush daily chart, side by side with the tables and illustrations pertaining to chapters III and V.

General Part-Chapter I. Breast Cancer in Premenopause: clinical, therapeutic, and prognostic aspects. *Epidemiology, risk factors.* Breast cancer is a highly interesting and challenging topic within the oncology community because of the complexity of its treatment which, depending on stage, aims at healing or at least increasing survival rates, but with a good quality of life by controlling the symptoms of the disease, the acute negative effects of surgery, hormonal therapy, cytostatics or radiation as well as later negative effects induced by premature menopause characteristic to young sexually active patients. Breast cancer holds the first place both as incidence and death rates, 25% occurring during premenopause, and it is anticipated that the rates will increase due to improvement of screening and diagnosis. In Romania, breast cancer represents 29% of the newly diagnosed cases, being on the first place with an occurrence of 56,84 in 100000 people and a death rate of 39 in 100000 people. Five years survival is over 88%, although the prognosis for patients under 35 years of age is more reserved. Around 20 women are diagnosed with breast cancer every day, their survival rate being 7% lower than in the case of women over 40 years of age. In conclusion, young age is an independent factor for incidence and death, although young patients receive a more aggressive treatment. Family history is a main risk factor, especially if it affected a first-degree relative at a young age. It is highly probable that a patient under 45 years of age carries BRCA mutations if she has a family history including breast or ovarian cancer, therefore her screening is utterly important. We have to also take into account: family or personal history of bilateral breast or ovarian cancer, or rare genetic diseases (Cowden disease, Li-Fraumeni syndrome). But the incidence of breast cancer in young women is in most

cases spontaneous. The number of new cases at the Oncology Department of the Cluj County Clinical Emergency Hospital has increased from 140 in 2005 (18% under 45 years of age) to 250 in 2009 (23% under 45 years of age). **Prognosis factors.** Each year under 45 adds 5% to the death risk because we are dealing with more aggressive subtypes with worse prognosis, less responsive to conventional therapy: high malignancy, higher proliferation rates, vascular and lymphatic invasion, often negative hormone receptors. Post-chemotherapeutic menstruation in patients with positive hormone receptors is another factor of negative prognosis. The “triple-negative” and “basal-like” phenotype is more frequent in these patients, with high relapse risk in the first 5 years. Breast cancer during pregnancy is more aggressive by tumor size, stage, number of invaded axillary lymph nodes, difficulties in diagnosis and therapy. **Treatment principles.** Local treatment. Random trials and meta-analyses have proved that in early breast cancer the chance of survival is similar in case of conservative surgery with radiation and of radical surgery. Nevertheless, conservative treatment in young patients is controversial taking into account the high risk of local-regional recurrence, though it has not been conclusively proved whether mastectomy improves or not the chances of survival as the risk of systemic recurrence is quite high. Consequently, young age does not exclude conservation surgery. Many patients choose homolateral mastectomy. Bilateral mastectomy and oophorectomy may be taken into consideration in the case of patients with BRCA1/2 mutations. The status of resection fringes is essential in conservative treatment. Reconstructive surgery may be used for most patients with mastectomy (silicon or soft tissue implant) without negative impact on detecting local relapses. In early breast cancer, the treatment of the axilla includes the biopsy of sentinel lymph nodes in small unifocal tumors (under 3 cm), followed by lymphectomy if they are invaded. The rate of false negative results is 5-8% and the relapse risk <1%. Radiotherapy is recommended to patients with conservation surgery (with supra-impression on the tumor bed), and post-mastectomy radiation in case of high risk of local relapse (tumors >5 cm, over 4 invaded lymph nodes). **The systemic treatment** is based on the characteristics of the tumor and of the patient, personalized depending on stage, malignancy degree, proliferation rate, hormone receptors, ErbB2 expression, genetic signature. Adjuvant chemotherapy and hormone therapy are highly beneficial both for relapse-free and general survival rate. In young patients, 6 anthracycline chemotherapy sessions are associated with a 38% mortality decrease and an absolute survival increase of 5-15% to 15 years. In the case of negative hormone receptors patients, chemotherapy is an essential element, decreasing with 38% the relapse risk. New biological agents (herceptin, bevacizumab) are extremely useful. The number of chemotherapy sessions and of employed agents increases the probability of chemo-induced amenorrhea. In the case of positive hormone receptors tumors, tamoxifen remains the standard endocrine treatment for all premenopausal patients recommended for 5 years. Chemotherapy additional to tamoxifen is much more efficient than each treatment taken apart and improves the prognosis. There is no clear evidence that ovarian ablation or suppression is better than tamoxifen. Clinical studies have proved that ovarian suppression is more beneficial to patients with menstruation after chemotherapy or tamoxifen. **Negative effects of the treatment: premature menopause and quality of life.** Early menopause induced by chemotherapy has a major impact on the quality of life. The incidence of chemo-induced amenorrhea depends on age, the cytotoxic agent and the cumulative dose. Chemo-induced amenorrhea appears in <40 years’ old women after 4-8 months in a 21-70% rate, whereas >40 years of age, after 2-4 months in a 70-100% rate. Tamoxifen may also induce premature menopause, especially in the case of over 40 years of age patients. Temporary or permanent ovarian ablation plays a significant role in the adjuvant hormone therapy of young patients with positive hormone receptors and induces premature menopause. The chemotherapy-induced

menopause determines a severe decrease in the level of estrogen with marked symptoms. In the case of young breast cancer patients, the signs and symptoms are severe and long-term, >70% of the patients complaining of them and 2/3 believing they are severe. Premature menopause has general as well as specific, organ-related consequences, the most affected areas being: fertility preservation, vasomotor disorders, psychological symptoms, sexual function, urogenital atrophy, cardiovascular dysfunction, osteoporosis, weight gain, and quality of life. They can become apparent shortly after treatment or later. Vasomotor symptoms (hot flushes, cold sweats, night sweats) affect about 65-70% of the patients treated of breast cancer. Ovarian suppression with LHRH analogues exacerbates the symptoms (80% occurrence). Although relieving the symptoms in 80-90% of the cases, hormone substitution therapy increases the risk of invasive breast cancer with 26% (estrogen, progesterone). Among non-hormonal therapies we should mention: clonidine, effective on moderate and mild hot flushes, gabapentin, a promising therapy in the field (proved by our interventional study) with significant effects on the incidence, duration, and severity of hot flushes, pregabalin, efficient and well-tolerated. At the same time, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors have demonstrated their effectiveness: fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, citalopram. We should mention that the former two inhibit the enzyme involved in metabolizing tamoxifen, turning it into inactive metabolite, therefore their simultaneous use is contraindicated. Non-pharmacological treatment (phytoestrogens, homeopathic remedies, acupuncture, behavioral therapies, vitamin E) is under investigation. Estrogenic deficiency determines vaginal atrophy manifested by vaginal dryness, dyspareunia, atrophy of the urethral epithelium and bladder trigone, which predisposes to incontinence and recurrent urinary tract infections. Sexual dysfunctions appear in the case of over 60% patients (64% libido decrease, 42% low lubrication, 44% anorgasmia, 38% dyspareunia and decreased sexual satisfaction), increasing in the first post-therapy years. They are more frequent in the case of patients treated with chemotherapy or LHRH analogues. Medical and psychological counseling are important as well as the use of lubricants or vaginal estrogenic products. The options for fertility preservation are either to decrease the impact of chemotherapy on the ovarian function by protecting the ovarian tissue (LHRH agonists) or embryo extraction for further use. Premature menopause determines a rapid loss of bone mass, with increased fracture risk (4-5 times), which requires an annual bone mineral density test. Weight gain is more stressed in patients treated with high doses of chemotherapy for a longer period and in those with premature menopause. There is a strict correlation between premature menopause and cardiovascular risk. The quality of life of young breast cancer survivors is severely affected: decline in physical and emotional well-being, psychological discomfort, mood swings, anxiety, unfulfilled desires, financial or job-related concerns, self image issues. The fields of education, career, and family are affected, the patients having communication problems. A follow-up survivorship care plan for breast cancer patients has been developed, aimed at a coordinated care that should address every new issue: amenorrhea, fatigue, vasomotor symptoms, etc. and identify later negative effects of the treatment. Therapeutic, social and psychological interventions in the life style are required in order to prevent or mitigate chronic and acute negative effects, in order to improve the quality of life

Special Part-Chapter II: Premature Menopause in Young Breast Cancer Patients: quality of life and possible interventions. *Background.* The absolute number of breast cancer patients diagnosed in premenopause is constantly increasing while their death rate is decreasing, which determines a growing interest in studying this category with higher psychological morbidity and a poorer quality of life as compared to older patients. ***Aims.*** Our study aimed at identifying the main negative effects of cancer treatment in premenopausal breast cancer patients

and their impact on the quality of life in the case of long-term survivors, the treatment of acute phenomena as well as the implementation of a post-cancer strategy. Our targets were: 1. evaluation of incidence and degree of severity of acute negative effects of early menopause and their impact on the quality of life. 2. assessment of the efficacy of clonidine and gabapentin in controlling vasomotor symptoms. 3. elaboration and implementation of a therapeutic and preventive strategy for long-term survivors. **Patients and methods.** Our study included 117 premenopausal breast cancer patients diagnosed and treated at the Medical Oncology Department of County Emergency Hospital Cluj in October 2004 - April 2007, during a 45 months median survey. The menopausal status was defined as complete cessation of menses for at least six months. We included younger or 45 years of age patients with stage I-IIIa invasive breast cancer, premenopausal status when diagnosed, and therapeutically induced amenorrhea. We excluded patients with initial amenorrhea before cancer therapy, breast carcinoma in situ, exclusive local treatment, and stage IIIB-IV breast cancer. We used the questionnaires recommended by international organizations. Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MEN-QOL) with 29 questions, grouped in 4 fields (vasomotor, psychosocial, physical, and sexual). The first assessment revealed that the most suggestive were vasomotor symptoms, sexual and physical problems, which determined us to reduce the questionnaire to 13 items. We introduced a special questionnaire for the daily report of hot flushes, which recorded their frequency, severity, and duration as well as the adverse effects or occurring toxicities. The EORTC QLQ-C30v3 Quality of Life Questionnaire (30 questions) is a complex tool employed in clinical studies, with 5 functional scales, symptom scales and a global health status scale. The breast cancer-specific module (QLQ-BR23) also has functional and symptom scales. The questionnaires were filled in after a dialogue with the patient at the time of the diagnosis (Q1), 6 months after the last menstruation (Q2), and 12, 24, 36, and 42 months afterwards (Q3, Q4, Q5, Q6). **Statistical analysis.** The reference value was recorded when the patient was diagnosed (Q1), and the tendencies were calculated considering the successive mean values of the questionnaires Q2-Q6. The parameters were assessed on univariate analysis correlated with the main demographic and therapeutic characteristics in graphic representations and tables. The assessment of the differences at consecutive times was made with the Student test and the p values lower than 0,05 were considered significant.

Special Part-Chapter III: The Assessment of Premature Menopause Symptoms. The aims were to determine the prevalence and severity of the acute symptoms of cancer treatment-induced early menopause in young menstruating patients. **Patients and Methods.** The most important features were: average age 41, with 2/3 of the patients under 40 years of age, the majority (78%) of urban extraction, with a general education (66%), married (78%), employed (81%), with average income (85%) and children (72%). We diagnosed 18 patients in stage I, 30 in stage IIA, 38 in stage IIB, and 31 patients in stage IIIA. Fifty-one had radical mastectomy, 49 conservative surgery, and 9 mastectomy and reconstruction. Post-surgery radiotherapy was used in the case of 95 patients, 109 had chemotherapy. Fifty-six had adjuvant hormone therapy with tamoxifen, 38 with zoladex and tamoxifen, and 23 did not have hormone therapy. We used the MEN-QOL questionnaire. **Results.** The results of Q1 were used to determine the reference value and the occurrence and severity of the acute symptoms (Q2). The results were displayed according to fields and the symptoms were assessed on univariate analysis considering the demographic and therapeutic factors. Menopause installation caused an increase in the basal values with a rate Q2/Q1 that varied between 1,02 (depression) and 44, on the first place being the hot flushes followed by urogenital atrophy (37) and profuse night sweats (21). The average score set on the first place the sexual consequences, followed by vasomotor (severe and very

severe forms: 60%) and psychosocial symptoms. In the sexual fields the results were similar with the distinction that basal values were higher. Demographic factors did not have a significant influence, while among the therapeutic factors, chemotherapy, chemotherapeutic regime, and surgery had a negative impact.

Special Part-Chapter IV: Non-Hormonal Drug Intervention for Controlling Vasomotor Symptoms. *The aim* was to choose a non-hormonal treatment for keeping under control hot flushes and their impact on the quality of life. It was an interventional, prospective and nonrandomised study, investigating the efficacy of clonidine and gabapentin as main target, and the safety profile and tolerability in the second place. *Patients and methods.* The study included 83 patients under 45 years of age with breast cancer, menstruating at the time when the cancer treatment started and in therapeutically-induced menopause, treated in our clinic in February 2007- June 2008, between 23 and 45, average 40 years. The eligibility criteria were: stage I-IIIa breast cancer, completed primary treatment (surgery, chemotherapy), with or without simultaneous adjuvant hormone therapy, with at least 4 hot flushes in 24 hours, moderate to severe and very severe. The treatment was chosen in agreement to the frequency of hot flushes: clonidine, under 7/24 hours and gabapentin ≥ 7 . The patients filled in the daily chart of hot flushes for a week: at time 0 (before the beginning of the treatment), after 4 and 8 weeks of treatment and after 4 weeks following the cessation of the therapy (the study was completed in the 12th week). Clonidine was administered p.o., 0,1 mg/day once a day (at night before sleep), and gabapentin, 900mg/day p.o., 3 times a day. The efficacy assessment criteria were frequency, severity score and average duration of the hot flushes at the 4 investigated points in time. We calculated absolute and percentage differences of week 4, 8, 12 as compared to the baseline. The statistical difference was calculated with Student and Student-paired tests. *Results.* The average incidence of the hot flushes varied between 4 and 15.9 with 2 frequency peaks at 5-5.9 (23 patients) and 8-8.9 (15 patients). The severity degree was low in 38% of the cases, severe and very severe in 34% and moderate in 28%. The low and moderate degree prevailed in the clonidine treated cohort, while the severe and very severe forms were dominant in the gabapentin group. The mean severity score varied between 8 and 37.9, and the mean duration between 2 and 7 minutes. In the case of clonidine, the values of the average rate of recurrence decreased considerably from 5.66 to 4.11 (-27.08%) and 3.89 (-30.85%), but it increased at the completion of the therapy to 5.62 (-0.55%). The mean severity score had a similar evolution: decrease from 10.87 to 7.49 (-30.55%) and 6.89 (-36%), increase when the treatment was finished (-1.2%), and similarly the duration: -7.44%, -9.35%, -3.76%. As concerns gabapentin, we recorded a spectacular decrease in the occurrence of hot flushes the more stressed and persistent the longer the duration of the treatment: -3.58=-38.48%, -4.07=-44% and -0.97=-10.49%. The mean severity score had the same favorable evolution as the incidence of the hot flushes: -53.85%, -61.49% and -14.63%. The mean duration was also influenced in a favorable manner: -35.09%, -43.68%, -9.31%. For the secondary aims we analyzed all the symptoms included in the agenda: the side effects of the therapy and the accompanying symptoms of the hot flushes. For clonidine the most frequent side effects were: dry mouth (17 patients), drowsiness (17), followed by vertigo (11), and constipation (14). In the case of gabapentin: dizziness (27 patients), nausea (12), and drowsiness (11). The accompanying symptoms were favorably influenced by the treatment, but they came back after it was completed. In the case of gabapentin there was a considerable decrease in these symptoms during the treatment, the most recurrent being: anomalous sweats (85.42%), mood changes (77.08%), sleep disorders (72.92%) and nervousness (72.92%). We should also mention 7 cases in which the treatment was interrupted because of adverse reactions: 1 for clonidine and 6 for gabapentin. But 80% of the patients treated with gabapentin were

willing to continue the therapy! *The use of gabapentin in such cases was a premiere in Romania!* **Conclusions:** 1. Hot flushes are a major clinical problem for young breast cancer patients in premature menopause and they need a safe and effective treatment. 2. Efficient non-hormonal treatments, without increasing the risk of disease relapse, are required. 3. Clonidine is indicated for patients with mild and moderate hot flashes. 4. Gabapentin in a dose of 900mg/day has proved to be efficient and safe, decreasing the incidence, severity, and duration of the hot flashes, and it is a promising drug indicated for patients with severe hot flashes. 5. The side effects were mild and only in a few cases they involved the cessation of the therapy.

Special Part-Chapter V: Quality of Life Research (QOL). The *aims* were– the assessment of the quality of life in induced menopause breast cancer survivors and its evolution under treatment. The research was grounded on the answers to questionnaires EORTC QLQ-C30v3 and QLQ-BR23. *Patients and methods* – depicted in chapters II and III. **Results.** *QLQ-C30v3 Questionnaire.* Basal values (Q1) were dynamically compared throughout the survey period of the patients enrolled in the research. The results were displayed according to functional scales (physical, emotional functions, cognitive, social), symptom scales and the perception on the overall health status and quality of life. The interval Q1-Q2 had a negative evolution (corresponded to the treatment or immediately post-therapeutic), after which we noted a constant improvement of physical performance, quite obvious after about one year since the completion of the treatment and throughout the follow-up period. The scale of functional capacity was deeply affected in Q2, but then had a positive evolution and surpassed in the end the reference level in Q1. The scale of emotional capacity displayed a similar evolution. The cognitive scale was a field considerably and long-term affected ($p < 0.01$), with slow recovery as the follow-up period advanced. Social function showed a similar evolution. The symptom scale (fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, lack of appetite, constipation, diarrhea) was rather correlated with the negative effects of the therapy than with breast cancer and had high negative values in Q2-Q3. Financial problems caused by disease and treatment, already present when the cancer was diagnosed, became dramatically acute in Q2 ($p < 0.01$) but improved in time. The overall health status assessing the health state and quality of life displayed a considerable decrease in Q2, gradually improved and, at the end of the survey period, turned out to be about 10% higher than the reference value. *QLQ-BR23 Questionnaire.* Body perception displayed the most dramatic decline in Q2 and Q3 (49.3% and 49.2%), afterwards the evolution was favorable but did not reach the initial values at the completion of the study. It was considerably affected by surgery, radical mastectomy having the worst impact. The sexual function, extremely affected at the beginning (53.4%), deteriorated even more in Q2 (79.5%) and Q3 (79.8%), afterwards slowly but constantly declining to Q6. The rural environment, housewife status, low income, and radical surgery played a negative part. Sexual satisfaction actually attained a low plateau phase which persisted throughout the investigation, thus corroborating the data provided by the sexual function. The concern about the future displayed a high degree of variety in the investigated cohort, with the lowest score at the diagnosis and during the treatment. Systemic side effects reached their peak in Q2, but afterwards the evolution was favorable. Breast and arm symptoms reached a peak of incidence and severity during local treatment, with significant alleviation in time but with sequelae in the case of the arm symptoms. **Conclusions:** 1. Overall health status dramatically declined during therapy because of its acute effects. 2. Overall health status was superior in Q6 to Q1 (diagnostic impact +/- surgical intervention) because of no relapse and cessation of acute phenomena, but running the risk that late effect of menopause manifested anytime, which required a long term follow-up strategy. 3. As concerns the functional fields (physical, functions, emotional, social), the evolution was similar in time: decrease in Q2 and

gradual recovery (except for the cognitive function). **4.** The symptom scales displayed a similar evolution with peaks during therapy (Q2). **5.** Body perception was severely affected during therapy and menopause installation (Q2, Q3) with slow recovery and not reaching in Q6 the initial value (favorable progress in the case of single employed women with conservation surgery). **6.** Sexual function was severely affected during therapy, but mostly after menopause installation, with sequelae in time (Q6 inferior to Q1). **7.** Future perspectives were low during therapy, with a subsequent favorable evolution. **8.** The evolution of breast and arm symptoms was similar, displaying a peak during therapy and sequelae in time (arm symptoms).

Special Part-Chapter VI: Prospective Study for Elaborating a Post-Therapeutic Strategy for Breast Cancer Survivors. The post-therapeutic period was characterized by alleviation or even cessation of the adverse effects of the treatment, but many symptoms and sequelae persisted as late consequences that increased the long term risk for other effects such as a second cancer, arm lymphedema, osteoporosis, heart attack, vascular accidents. This is how the “survivorship care plan” was born, a record of tumor characterization, the breast cancer patient’s entire treatment history (each therapeutic stage in detail and chronological order), recommendations for follow-up care in order to monitor relapse and manage late effects, strategies for promoting health, genetic testing and screening for first degree relatives. The second part of the file included data on late effects and potential sequelae of the therapy (surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, local therapy) and on premature menopause. The best moment for implementing the plan was post-surgery, after the completion of chemo- and radiotherapy, before starting the endocrine adjuvant treatment. The plan set the schedule of the follow-up appointments in order to detect possible relapses or a second cancer. Actually, we have allocated each patient 30 minutes at each visit. *In practice*, at the Medical Oncology Department of the County Emergency Hospital Cluj the follow-up plan for young breast cancer survivors consisted in: anamnesis and clinical examination every 3rd month in the first 3 years, every 6th month in the following years, every year afterwards, gynecological examination after 6 months, first mammography 6 months after the completion of radiation therapy, chest x-ray, abdominal-pelvic echography, and bone mineral density every year, endocrinological examination in case of osteopenia or osteoporosis, psychological counseling if necessary, hemogram, biochemistry, and cardiac examination every year, filling up of quality of life questionnaires when diagnosed, 6 months after amenorrhea, and subsequently every year, testing for BRCA1/2 mutations, mammographic screening of first degree relatives, counseling for life-style changes, hot flashes therapy (if necessary). We are currently establishing contacts with family physicians to take over the follow-up plan for long term over 5 years survivors.

Special Part-Chapter VII: Discussions. *Our research is a premiere in approaching and managing young breast cancer patients whose problems have not been addressed in our literature in the field.* **1. Premature menopause in young breast cancer patients.** Our research revealed that the peak of vasomotor phenomena incidence and severity occurred after 6 months of amenorrhea (installed menopause) and after 12 months. At the end of the survey, the symptoms did not disappear, but persisted half stronger than at their peak. Hormone therapy had a major impact on the aforementioned field, the patients without hormone therapy had the best score, those treated with tamoxifen were on the second place, and on the third those with zoladex și tamoxifen. The highest score of severity in the psychosocial field was recorded in the first post-diagnosis year and in installed menopause. We should mention that the score in Q6 was superior to Q1, so the disorders are reversible in relapse-free patients. The physical field had the highest severity score in installed menopause. The symptoms persisted years after the diagnosis and we noticed that in Q6 we had higher values than in Q1, that is the physical sequelae of cancer

diagnosis and therapy. The sexual field displayed a peak of symptoms at menopause installation and after 12 months, subsequently decreasing in time. The symptoms were more severe in the case of very young patients and those treated with zoladex as well as in those with radical surgery. **2. The quality of life of young breast cancer patients.** In young patients, breast cancer therapy induced psychological and emotional alterations, including sexual dysfunction, urogenital disorders, hot flushes, cognitive disorders as well as long-term side effects such as infertility, osteoporosis, and cardiovascular risk. Significant were the relationship with the partner, sexual function, body perception, whereas socio-demographic and medical factors had a lesser impact on the quality of life. Our research recorded a superior health status at the end of the survey (after 42 months) as compared to the baseline. In Q1 there was the impact of the diagnosis while in Q6 the symptoms and fear of relapse were considerably reduced due to the relapse-free survival. The most altered fields were the functional, emotional, and social well being, especially in the first year after diagnosis. Most of the symptoms weakened in time and only in rare case interfered with daily activities. In a substantial number of patients, we noticed a decline in the body perception already in the first months after diagnosis, reaching its peak in installed menopause, but in Q6 its level did not reach the one in Q1. The type of surgery had a major impact on this field. The most altered sexual function was recorded in installed menopause, and at least a part of the related disorders were not reversible at the completion of the investigation, which was proved by the higher score of the sexual problems in Q6 as compared to Q1. **3. Hot flushes. Possible interventions.** They are a major clinical problem in young breast cancer early menopause patients. Because hormone therapy entails a real risk of relapse, non-hormone therapies have been tried. Clonidine has average efficacy, reducing the incidence of hot flashes with 45%, with minor effect on duration and severity. Gabapentin has proved to be efficient in decreasing hot flushes in breast cancer patients, in chemically or surgically induced menopause patients, and women with symptoms during spontaneous menopause, but its use is virtually ignored in Romania. It is the only non-hormonal drug that displays an efficacy similar to estrogen in hot flashes therapy. It is well tolerated, having no drug interactions, absolute contraindications or causing sexual dysfunction. **4. Therapeutic strategy for managing adverse effects in breast cancer survivors.** These patients display a high risk to adverse effects of cancer diagnosis and treatment both in the post-therapeutic and later period. They are accompanied by premature induced menopause, which predisposes them to early ageing as well as to vascular, metabolic, skeletal, and psychical complications. Psychosocial interventions include educational and nutritional sessions, very important being rapid intervention. Sexual function may be improved by using vaginal lubricants or with estrogen, vaginal dilators and psychological assistance. Bone mass loss must be measured every year by osteodensitometry. It is important to maintain a proper body mass index. An optimal solution would be to establish a connection with an in vitro fertilization program which cancer survivors would have instant access to. Cardiovascular status should be periodically assessed.

Special Part-Chapter VIII: CONCLUSIONS. **1.** Early and later effects of cancer treatment have a major impact on the quality of life of young breast cancer patients. **2.** The assessment of the incidence and severity of the acute negative effects of systemic treatments-induced premature menopause was done with a standard tool: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MEN-QOL) and MEN-QOL modified (reduced to 13 symptoms of 29, deemed to be illustrative), filled in at the enrolment in the research, after 6 months of amenorrhea, then every 12th month up to 42. **3.** Vasomotor phenomena were assessed after filling in a daily hot flushes chart that recorded the incidence, severity, and average duration of the hot flushes, accompanying symptoms, and side effects of the therapy for one week. **4.** The most

severe vasomotor phenomena (hot flashes, night sweats, profuse sweats) were recorded after 6 months of amenorrhea (installed menopause), their value being influenced by chemo- and hormone therapy. **5.** The most persistent effects of early menopause were sexual disorders, with significant negative impact from diagnosis and peak at menopause installation. **6.** Quality of life assessment was done with 2 standard international questionnaires: EORTC QLQ-C30v3 and breast cancer-specific QLQ-BR23. **7.** The overall health status dramatically decreases during therapy (to ½ of the initial level) while in Q6 becomes superior to the baseline, the most affected field being the sexual functions and activity. **8.** Among all breast cancer specific fields, body perception was the most affected with premature menopause installation, but it improved in time. **9.** Breast and arm symptoms reached a peak of severity during therapy (side effect of local treatment), they diminished in time in the case of the breast but persisted in arm. **10.** Hot flashes are a major clinical problem in young breast cancer patients with early menopause, requiring an efficient and safe treatment. **11.** Clonidine is indicated for patients with mild and moderate hot flashes, decreasing the incidence with 27% and 30% (after 4 and 8 weeks), but its beneficial effects cease with the termination of the treatment. **12.** Clonidine was well tolerated (dry mouth, vertigo, nausea, constipation) and also influenced the accompanying symptoms of the hot flashes. **13.** Gabapentin 900mg/day proved efficient considerably reducing the incidence (-35% after 4 weeks, namely -44% after 8 weeks), severity (-53.8%, namely -61.5%), and duration (-35%, namely -43.6%) of the hot flashes. **14.** Gabapentin also had a significant impact on the accompanying symptoms of the hot flashes, the effect persisting even 4 weeks after the therapy ended. **15.** Gabapentin was well tolerated (vertigo, nausea, drowsiness), and the patients showed their willingness to prolong the treatment over 8 weeks. **16.** We have elaborated a survivorship care plan of long term breast cancer survivors for the post-diagnosis and post-therapeutic period in order to detect relapse and manage the adverse effects. **17.** It consists in preparing a file including: tumor characterization, the list of treatments, follow-up recommendations, and strategies for promoting health. **18.** We are developing contacts with family physicians in order to monitor the long term survivors and institutionalize this practice. **19.** Therapeutic, psychological, and social intervention in their life style is required in order to prevent or mitigate the adverse acute or chronic effects of cancer treatment in survivors and ensure them a higher quality of life.

CURRICULUM VITAE

1. Name: Ciule
2. First name: Dorina Larisa
3. Date and place of birth: 24.05.1967, Suceava
4. Citizenship: romanian
5. Marital status: married, 2 children: Ștefan and Mălina
6. Studies:

Institution	Faculty of General Practice University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca		
Period	15.09.1985-15.11.1991		
Degree or acquired certificates	Medic Diploma	UMF Cluj Napoca	1991
	Beginner Doctor	Surgery Clinic III, Teaching Hospital for adults	1991-1993
	Medical Doctor, GP	M Dispensary Liteni	1993-1994
	Specialisation in Medical Oncology	Oncological Institute „Ion Chiricuta”	1994-2000
	Medical Oncologist	County Hospital Cluj	2000-2004
	Primary Doctor in Medical Oncology	County Hospital Cluj	2004 ->

7. Scientific degree: post graduate in medicine, subject oncology: Ministry of Education UMF Cluj, 2004

8. Professional experience:

Period	01.11.1991- 01.06.1993	06.1993- 11.1994	11.1994- 01.2000	01.2000-2004	2004 ->
Place:	Surgery Clinic III	M Dispensary Liteni	Oncological Institute Cluj	County Hospital Cluj	County Hospital Cluj
Institution:	Teaching Hospital for Adults	County Hospital Fălticeni		Department of Medical Oncology	Department of Medical Oncology
Office:	Beginner Doctor	Generalist Medic	Resident in Oncology	Specialist in Oncology	Primary Oncologist

9. Present job and function: County Emergency Hospital Cluj, Department of Medical Oncology, Primary Oncologist

10. Age at present job: 10 years

11. Publications:

1. Aromatase inhibitors -in metastatic breast cancer. Bienal Oncology Symposium, Oradea, May, 2000,
2. Cancer Epidemiology in Cluj District in the last 10 years. Balcanic Congress of Oncology, Poiana Brașov, September, 2000.
3. Navelbine - Fu-Fol chemotherapy in locoregional advanced and metastatic breast cancer. National Cancer Conference, Cluj-Napoca, October, 2001.
4. The impact of complete histological response after neoadjuvant chemotherapy in the prognosis of breast cancer. National Congress of Oncology, Durău 2003.
5. Tramal retard and cancer pain. National Surgez Congress, september,2003
6. Xeloda present and future in digestive tumors. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology 2003, 263-267
7. Xeloda in gastrointestinal tumours. Oncological Institute Days, Cluj-Napoca, October, 2003.

8. Algorithm of therapy in esophageal cancer. Oncological Institute Days, Cluj-Napoca, October, 2003.
9. Study of Irinotecan + Folinic Acid+ 5 FU combination in metastatic colorectal cancer. Oncological Institute Days, Bucharest, May, 2004.
10. Hormonal treatment in benign breast diseases. Breast Cancer Symposium, Felix, 2005.
11. Therapeutical options in breast carcinoma "in situ". National Conference of Medical Oncology, Sinaia, 2005.
12. Hormonal treatment in benign breast pathology. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology (11) 2005 246-251.
13. Multidisciplinary approach in breast carcinoma in situ. Oncology Symposium, Cluj-Napoca, December, 2005.
14. Multidisciplinary approach in locoregional recurrences in breast cancer. National Conference of Oncology, Sinaia, September, 2006.
15. Benefits of early treatment with Epoetin- β . National Symposium, Poiana-Brasov, December, 2006.
16. Treatment of anemia in oncological patient management. National Symposium, Poiana-Brasov, December, 2006.
17. What is new in hormonal treatment for breast cancer? National Symposium. „Pfizer Days in Oncology”, March, 2007
18. Neorecormon – from theory to practice. First Congress of Neurosurgery and Neurooncology, December, 2007
19. What is new in hormonal treatment with Aromasin? National Symposium, march, 2007
20. Aromasin-clinical evidence in adjuvant setting. Bienal Symposium of Breast Cancer “Operable Breast Cancer”, Baile Felix, May, 2007
21. Therapeutic options for premenopausal breast cancer patients. Bienal Breast Cancer Symposium “Operable Breast Cancer”, Băile Felix, May, 2007
22. Clinical management of early menopause in young women with breast cancer. Journal of Radiotherapy& Medical Oncology, 14 (2008) 158-162.
23. Neorecormon-The certitude of first option in paraneoplastic anemia in cancer .Poiana Braşov Roche Symposium, 15 febr.2008.
24. Pilot study using gabapentin for hot flashes in early menopause induced by breast cancer treatment. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology 16 (2) 2010, 75-84
25. Her2 testing-essential diagnosis for an optimal management of breast cancer. Cancer Patients Congress, Bucharest, 2009
26. News and tendencies in renal cancer. Pfizer Symposium, Covasna, 2009
27. TEAM trial-benefits of Aromasin vs Tamoxifen in breast cancer hormonal treatment, Regional Symposium, Covasna, 2009
28. Zoledronic acid in breast cancer: reducing fracture risk and beyond. Novartis Symposium, Cluj, 2009
29. News and tendencies in adjuvant breast cancer hormonal treatment, Regional Pfizer Symposium, Băile Felix, 2009
30. Xeloda-an essential component of metastatic breast cancer treatment. Green Event, Sibiu, 2009
31. Therapy management in metastatic renal cancer. Regional Symposium Sutent-Aromasin, Geoagiu, 2010.
32. Are we putting an end to the Tamoxifen era? Regional Symposium Sutent-Aromasin, Geoagiu, 2010.
33. Clinical management of early menopause in breast cancer patients. Bienal Breast Cancer Symposium, Băile Felix, 2010
34. What are the real life data on Sutent efficacy and safety? Pfizer Oncology Days, Bucharest, 2010.

21. Neorecormon-The certitude of first option in paraneoplastic anemia in cancer .Poiana Braşov Roche Symposium, 15 febr.2008

Coauthor:

1. Gastric and colorectal incidence. Prevalence and mortality in Cluj County between 1990-1999. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology, 2001, 7: 138-145
2. Gastric and colorectal incidence. Prevalence and mortality in Cluj County between 1990-2002. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology, 2003, 9: 138-145
3. Doppler ultrasonography in breast tumours. Ultrasonography magazine, 2004, 7: 2
4. Power and color tridimensional ultrasonography in breast tumours. Ultrasonography magazine, 2004, 7: 2
5. Breast Cancer Sreening with Magnetic Resonance Imagin and Ultrasound in high-risk women. Journal of Radiotherapy& Medical Oncology, 2005, 11: 219-225
6. Breast carcinoma in situ: imagistic aspects and correlation. Journal of Radiotherapy& Medical Oncology, 2006, 12: 177-186
7. Breast Magnetic Resonance. Journal of Radiotherapy&Medical Oncology, 2007, 13: 38-42

13. Member of Scientific Societies:

**Romanian Society of Radiotherapy and Oncology,
Romanian Society of Medical Oncology,
Romanian Society for Pain Control;
American Society of Clinical Oncology (ASCO),
European Society of Medical Oncology (ESMO)**

14. Known foreign languages: english;

15. Specializations and qualifications:

- **General ultrasonography authority (2004)**
- **Speaker Certificate in Medical Oncology (2007)**
- **Certificate of Investigator in Clinical Trials (2007)**
- **Certificate of Personal Relationships Programmes and Communications**
- **ESO-Course-Educational Program in breast cancer: present and future**

16. Acquired experience in other national/international studies:

Programme / Project	Function	Period:
2 national trials in breast cancer	Co-Investigator	2003-2005
1 national trial in ovarian cancer	Co-Investigator	2002-2003
2 international trials lung cancer	Co-Investigator	2003-2005
1 international trial in colon cancer	Co-Investigator	2003-2006
2 international trials in lung cancer	Co-Investigator	2007-
2 international trials in pancreatic cancer	Co-Investigator	2007-
4 national trials in breast cancer	Principal Investigator	2008-
2 international trials in breast cancer	Principal Investigator	2008-
1 international trial in colorectal cancer	Principal Investigator	2008-2009
1 international trial in breast cancer	Principal Investigator	2009-
1 national trial in gastric cancer	Principal Investigator	2010-

Date of completion:

Signature

October 7, 2010